



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 44 02 929 C 1

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 H 5/06
A 61 K 7/48
C 07 C 235/12
C 07 C 231/02
C 07 B 41/00
// C07C 215/06

②① Aktenzeichen: P 44 02 929.2-43
②② Anmeldetag: 1. 2. 94
④③ Offenlegungstag: —
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 22. 6. 95

DE 44 02 929 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑦② Erfinder:
Möller, Hinrich, Dr., 40789 Monheim, DE; Wachter,
Rolf, Dr., 40595 Düsseldorf, DE; Busch, Peter, Dr.,
40699 Erkrath, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

EP 04 95 624 A1
EP 04 82 860 A1
EP 04 55 429 A2
EP 02 77 641 A2
EP 02 65 818 A2
EP 02 27 994 A1
EP 00 97 059 A2

FRIBERG, S.E. und MA, Z.: »The Lipid Structure of
Stratum and some Cosmetical Implications« in:
C.R. 23. CED-Kongress, Barcelona, 1992, S. 29-51;
Cosm. Tail., 1992, 107, 45-49;
J. Soc. Cosmet. Chem., 1989, 40, 273-285;

⑤④ Pseudoceramide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

⑤⑦ Es werden neue Pseudoceramide der Formel (I) vorge-
schlagen,



in der R¹ für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, R² für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R³ für einen Polyhydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest steht. Die Stoffe eignen sich als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

DE 44 02 929 C 1

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Pseudoceramide, erhältlich durch Acylierung von Fettalkoholen mit Bernsteinsäureanhydrid, nachfolgende Überführung der Acylierungsprodukte in die Säurechloride und Kondensation mit Aminverbindungen, ein Verfahren zur Herstellung der Pseudoceramide sowie die Verwendung der Pseudoceramide zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

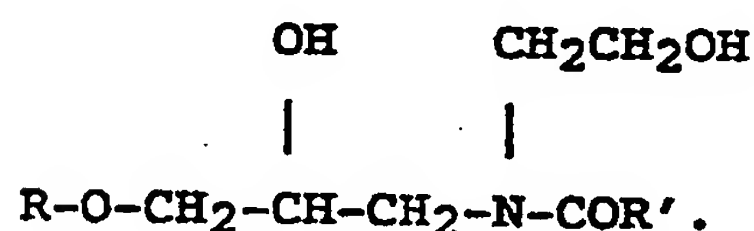
Stand der Technik

Für die Elastizität und das Aussehen der Haut spielt ein ausbalancierter Wasserhaushalt in den einzelnen Hautschichten eine wichtige Rolle. In der Dermis und in der Grenzschicht der Epidermis nahe der Basalmembran ist der Gehalt an gebundenem Wasser am größten. Die Hautelastizität wird entscheidend durch die Collagenfibrillen in der Dermis geprägt, wobei die spezifische Konformation des Collagens durch den Einbau von Wassermolekülen erreicht wird. Eine Zerstörung der Lipidbarriere im Stratum Corneum (SC) beispielsweise durch Tenside führt zu einem Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes, wodurch die wäßrige Umgebung der Zellen gestört wird. Da das in tieferen Hautschichten gebundene Wasser nur über Gefäße über die Körperflüssigkeit, nicht aber von außen zugeführt werden kann, wird deutlich, daß der Erhalt der Barrierefunktion des Stratum Corneum essentiell für den Gesamtzustand der Haut ist [vgl. S.E.Friberg et al., C.R. 23. CED-Kongress, Barcelona, 1992, S.29].

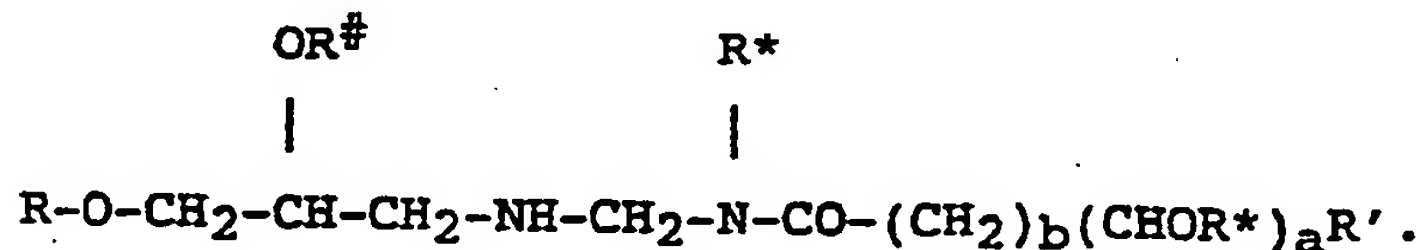
Ceramide stellen lipophile Amide langkettiger Fettsäuren dar, die sich im allgemeinen von Sphingosin bzw. Phytosphingosin ableiten. Erhebliche Bedeutung hat diese Klasse von körpereigenen Fettstoffen gewonnen, seitdem man sie im interzellären Raum zwischen den Corneozyten als Schlüsselkomponenten für den Aufbau des Lipid-Bilayers, also der Permeabilitätsbarriere, im Stratum Corneum der menschlichen Haut erkannt hat. Ceramide haben Molekulargewichte von deutlich unter 1000, so daß bei äußerer Zufuhr in einer kosmetischen Formulierung das Erreichen des Wirkortes möglich ist. Die externe Applikation von Ceramiden führt zur Restaurierung der Lipidbarriere, wodurch den geschilderten Störungen der Hautfunktion ursächlich entgegengewirkt werden kann [vgl. R.D. Petersen, Con.Toil. 107, 45 (1992)].

Dem Einsatz von Ceramiden sind infolge ihrer mangelnden Verfügbarkeit bislang Grenzen gesetzt. Es hat daher bereits Versuche gegeben, ceramidanaloge Strukturen, sogenannte "synthetic barrier lipids (SBL)" oder "Pseudoceramide" zu synthetisieren und zur Hautpflege einzusetzen [vgl. G.Imokawa et al. J.Soc. Cosmet.Chem. 40, 273 (1989)].

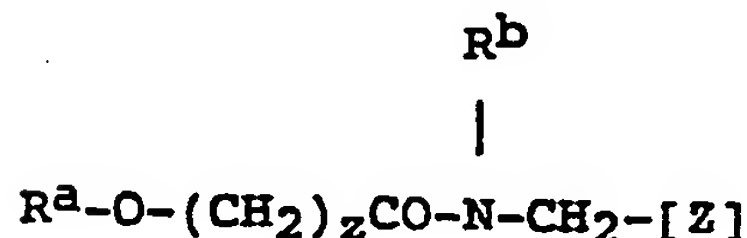
So werden beispielsweise in der Europäischen Offenlegungsschriften EP 02 77 641 A1 und EP 02 27 994 A1 (Kao) Ceramidanaloge der folgenden Struktur vorgeschlagen:



Aus den Europäischen Offenlegungsschriften EP 04 82 860 A1 und EP 04 95 624 A1 (Unilever) sind ceramidverwandte Strukturen der folgenden Formel bekannt:



Für den Schutz von Haut und Haaren werden in der Europäischen Patentanmeldung EP 04 55 429 A2 (Unilever) ferner Zuckerderivate der folgenden Zusammensetzung vorgeschlagen:



Hierbei steht R^a für Wasserstoff oder einen ungesättigten Fettacylrest, z für Zahlen von 7 bis 49, A für einen Hydroxyalkyl- und Z für einen Zucker- oder Phosphatrest.

Ungeachtet dieser Versuche ist der Erfolg, der sich mit diesen Stoffen erzielen läßt, bislang unbefriedigend; insbesondere wird das Leistungsvermögen natürlicher Ceramide nicht erreicht. Ferner sind die Synthesesequen-

zen technisch aufwendig und daher kostspielig, was die Bedeutung der Substanzen zusätzlich relativiert.

Die Aufgabe der Erfindung hat somit darin bestanden, neue leistungsstarke ceramidanaloge Strukturen zu entwickeln, die sich durch eine möglichst einfache Synthese auszeichnen. Eine weitere Aufgabe hat ferner darin bestanden, die neuen Pseudoceramide auf Basis nicht-tierischer Rohstoffe herzustellen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Pseudoceramide der Formel (I),



in der R^1 für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^3 für einen Polyhydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest steht.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die im Sinne der Erfindung einzusetzenden Pseudoceramide die natürliche Barrierefunktion der Haut stärken, die Haut festigen und vor Austrocknung schützen. Die Stoffe sind den natürlichen Hautlipiden nachempfunden, dermatologisch und ökotoxikologisch unbedenklich und lassen sich homogen in die Ölphase kosmetischer Mittel einarbeiten. Sie sind weiß bzw. elfenbeinartig gefärbt, geruchsfrei, im Bereich des Haut-pH-Wertes hydrolysebeständig und farbstabil gegen Luftsauerstoff. Die Erfindung schließt die Erkenntnis ein, daß die Pseudoceramide auf Basis pflanzlicher Fettalkohole und Zucker, also ohne Mitverwendung unerwünschter tierischer Rohstoffe, hergestellt werden können.

Herstellverfahren

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pseudoceramiden der Formel (I),



in der R^1 für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^3 für einen Polyhydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest steht, bei dem man

- gesättigte und/oder einfach ungesättigte Fettalkohole mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Bernsteinsäureanhydrid, acyliert,
- die resultierenden Acylierungsprodukte in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in ihre Säurechloride oder gemischten Anhydride überführt und
- die resultierenden Säurechloride oder gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte mit Polyhydroxyalkylaminen, Sorbityl- bzw. Glucosylaminen der Formel (II) kondensiert,



wobei R^2 und R^3 wiederum die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Fettalkohole

Typische Beispiele für im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignete Fettalkohole sind Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol und Petroselinylalkohol sowie deren technische Gemische wie sie beispielsweise durch Hochdruckhydrierung von technischen Methylesterfraktionen erhältlich sind. Als Ausgangsstoff besonders bevorzugt ist beispielsweise technischer Talgfettalkohol.

Üblicherweise kann man die Fettalkohole und das Bernsteinsäureanhydrid im molaren Verhältnis 1 : 0,9 bis

1 : 1,1 einsetzen.

Chlorverbindungen

Um eine Verknüpfung zwischen den Acylierungsprodukten und den Polyhydroxyalkylaminen herstellen zu können, muß die frei Carboxylgruppe der Acylierungsprodukte zunächst in an sich bekannter Weise in das Säurechlorid überführt werden. Als Chlorverbindungen werden dabei vorzugsweise Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid eingesetzt. Üblicherweise kann man die Acylierungsprodukte und die Chlorverbindungen im molaren Verhältnis 1 : 0,4 bis 1 : 2,5 einsetzen. Die Chlorierung wird vorzugsweise bei -10 bis 50°C in Abwesenheit von Wasser durchgeführt, als Lösungsmittel kommen beispielsweise Benzinfraktionen, Toluol, Ethylacetat, tert. Butylmethylether oder Tetrahydrofuran in Betracht. Um eine Wärmeabfuhr der stark exothermen Reaktion sicherzustellen, empfiehlt es sich, die Chlorierung zunächst im Eisbad durchzuführen. Nach Abschluß der Reaktion werden die Verunreinigungen, z. B. unterphosphorige Säure abgeschieden, nichtumgesetztes Chlorierungsmittel abdestilliert oder — wenn es sich nur um geringe Mengen handelt — in der Reaktionsmischung belassen.

In einer Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens können die Acylierungsprodukte mit Chlorkohlensäurealkylestern in einem inerten Lösungsmittel zu den gemischten Anhydriden umgesetzt werden. Die Umsetzung findet vorzugsweise in Gegenwart eines Säurefängers wie Triethylamin, Tributylamin oder Natriumbzw. Kaliumcarbonat statt, wobei die Reaktionspartner in etwa molaren Mengen bei Temperaturen von -10 bis 50°C eingesetzt werden. Im Anschluß an die Umsetzung empfiehlt es sich, gebildete Salze abzufiltrieren. In diesem Zusammenhang sei auf die Veröffentlichung von C. Bersena in J. Org. Chem. 27, 3489 (1962) verwiesen. Für die nachfolgende Reaktion kann entweder die erhaltene Lösung oder aber deren Trockenrückstand eingesetzt werden.

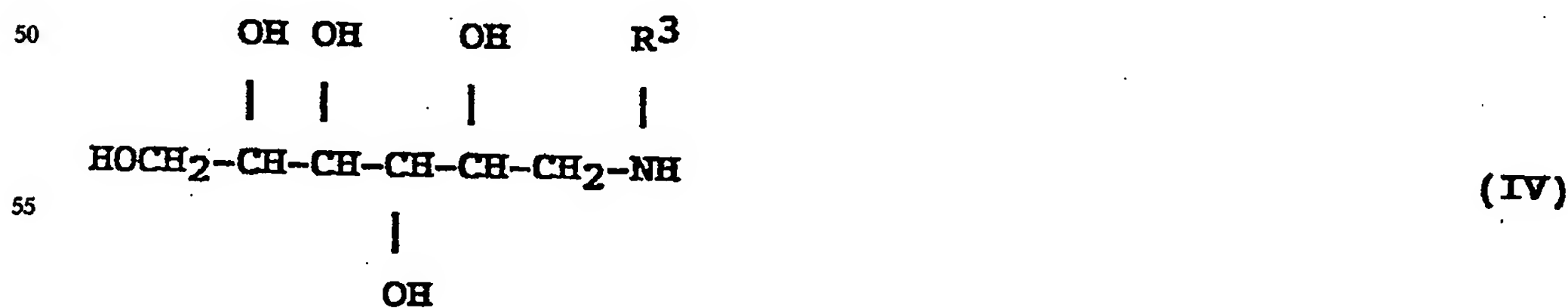
Polyhydroxyalkylamine

Als Polyhydroxyalkylamine, die mit den Säurechloriden der Acylierungsprodukte zur Reaktion gebracht werden, kommen beispielsweise N-Alkylsorbitylamine und insbesondere N-Alkylglucosylamine der Formel (III) in Betracht,



in der R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden N-Alkylglucamine der Formel (IV) eingesetzt,



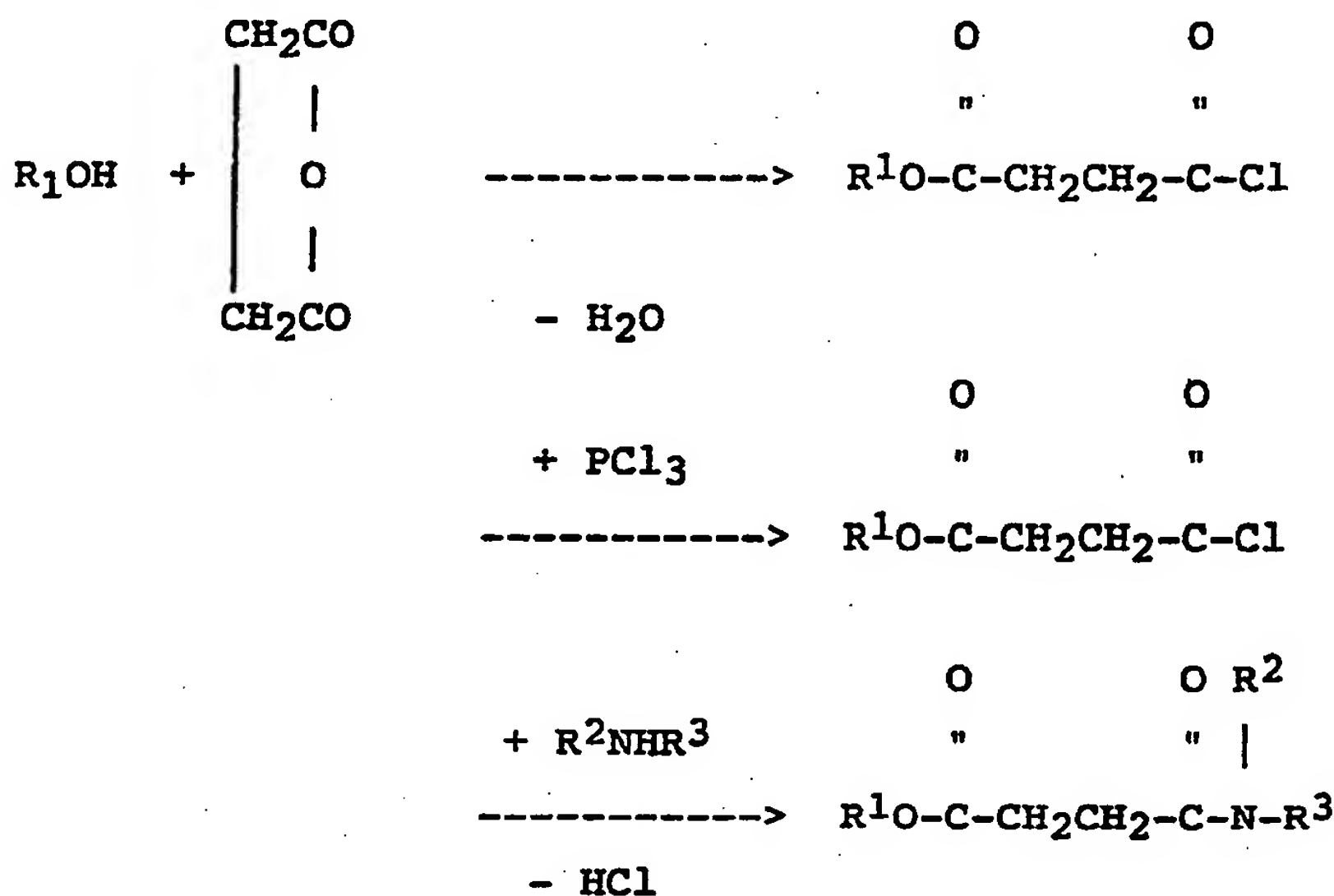
in der R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht. Die N-Alkylglucamine werden üblicherweise durch reduktive Aminierung von Glucose mit Fettaminen hergestellt. Daneben können sich sowohl die Glucosylamine als auch die Glucamine beispielsweise auch von Maltose, Fructose oder Palatinose ableiten. Als weitere Polyhydroxyalkylamine kommen ferner auch methylolsubstituierte Alkanolamine, beispielsweise 2,2-Bis(hydroxymethyl)-2-aminoethanol und 2,2-Bis(hydroxymethyl)-3-aminopropanol in Betracht.

Üblicherweise kann man die Säurechloride bzw. gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte und die Polyhydroxyalkylamine und Sorbityl- bzw. Glucosylamine im molaren Verhältnis von 1 : 0,8 bis 1 : 2,0 einsetzen. Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 50°C in Gegenwart alkalischer Katalysatoren durchgeführt, wobei die Reaktionszeiten typischerweise 1 bis 10 h betragen können.

Als Säurefänger können Soda, Pottasche oder tertiäre Amine wie z. B. Triethylamin eingesetzt werden. Als Lösungsmittel empfiehlt sich beispielsweise Tetrahydrofuran. Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform besteht darin, in nichtwassermischbaren Lösungsmitteln zu arbeiten und den Säurefänger in wäßriger Lösung zuzugeben. Im Anschluß können die Produkte durch Umkristallisation beispielsweise aus niederen Alkoholen oder Säulenchromatographie gereinigt werden. Die Kondensation von Aminverbindungen mit Säurechloriden ist grundsätzlich bekannt und wird beispielsweise in der EP 02 65 818 A2 (CF Stockhausen) beschrieben.

Reaktionsschema

Demzufolge zeichnet sich das Herstellverfahren durch die Abfolge nachstehender — beispielhafter — Reaktionen aus, die dem Verständnis des Reaktionsgeschehens dienlich sein sollen:



Hauptpflegemittel

Die Hauptpflegemittel können die erfindungsgemäßen Pseudoceramide in Mengen von 1 bis 30, vorzugsweise von 2 bis 10 Gew.-% — bezogen auf die Mittel — enthalten und dabei sowohl als "Wasser-in-Öl" als auch "Öl-in-Wasser"-Emulsionen vorliegen; weitere übliche Hilfs- und Zusatzstoffe in Mengen von 5 bis 95, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-% können zudem enthalten sein. Ferner können die Formulierungen Wasser in einer Menge bis zu 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% aufweisen.

Als Trägeröle kommen hierzu beispielsweise in Betracht: Mineralöle, Pflanzenöle, Siliconöle, Fettsäureester, Dialkylether, Fettalkohole und Guerbetalkohole. Als Emulgatoren können beispielsweise eingesetzt werden: Sorbitanester, Monoglyceride, Polysorbate, Polyethylenglycolmono/difettsäureester, hochethoxylierte Fettsäureester sowie hochmolekulare Siliconverbindungen, wie z. B. Dimethylpolysiloxane mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 10 000 bis 50 000. Es ist jedoch auch möglich, auf den Zusatz von Emulgatoren zu verzichten, da die erfindungsgemäßen Pseudoceramide selbst dispergierende Eigenschaften aufweisen. Weitere Zusatzstoffe können sein: Konservierungsmittel, wie z. B. p-Hydroxybenzoesäureester; Antioxidantien, wie z. B. Butylhydroxytoluol, Tocopherol; Feuchthaltemittel, wie z. B. Glycerin, Sorbitol, 2-Pyrrolidin-5-carboxylat, Dibutylphthalat, Gelatine, Polyglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 bis 600; Puffer, wie z. B. Milchsäure/TEA oder Milchsäure/NaOH; milde Tenside, wie z. B. Alkyloligoglucoside, Fettalkoholethersulfate, Fettsäureisethionate, -tauride und -sarcosinate, Ethercarbonsäuren, Sulfosuccinate, Eiweißhydrolysate bzw. -fettsäurekondensate, Sulfotriglyceride, kurzkettige Glucamide; Phospholipide, Wachse, wie z. B. Bienenwachs, Ozokeritwachs, Paraffinwachs; Pflanzenextrakte, z. B. von Aloe vera; Verdickungsmittel; Farb- und Parfümstoffe sowie Sonnenschutzmittel, wie z. B. ultrafeines Titandioxid oder organische Stoffe wie p-Aminobenzoesäure und deren Ester, Ethylhexyl-p-methoxyzimtsäureester, 2-Ethoxyethyl-p-methoxyzimtsäureester, Butylmethoxydibenzoylmethan und deren Mischungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Pseudoceramide mit konventionellen Ceramiden, weiteren Pseudoceramiden, Cholesterin, Cholesterinfettsäureestern, Fettsäuren, Triglyceriden, Cerebrosiden, Phospholipiden und ähnlichen Stoffen, abgemischt werden, wobei Liposomen entstehen können.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Pseudoceramide mit Wirkstoffbeschleunigern, insbesondere mit etherischen Ölen, wie beispielsweise Eucalyptol, Menthol und ähnlichen abgemischt werden.

In einer dritten bevorzugten Ausführungsform können die Pseudoceramide schließlich auch in Squalen oder

Squalan gelöst und gegebenenfalls mit den anderen genannten Inhaltsstoffen zusammen mit flüchtigen oder nichtflüchtigen Siliconverbindungen als wasserfreie oder beinahe wasserfreie einphasige Systeme formuliert werden. Weitere Beispiele zu Bestandteilen und typischen Zusammensetzungen können beispielsweise der WO 90/01323 (Bernstein) entnommen werden.

5

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die im Sinne der Erfindung als "synthetic barrier lipids" einzusetzenden Pseudoceramide stärken die natürliche Barrierefunktion der Haut gegenüber äußeren Reizen. Sie verbessern Festigkeit, Geschmeidigkeit und Elastizität der Haut, steigern den Feuchtigkeitsgehalt und schützen die Haut vor Austrocknung; zugleich werden feinste Falten geglättet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Pseudoceramiden der Formel (I) als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln, in denen sie in Mengen von 1 bis 30, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-% — bezogen auf die Mittel — enthalten sein können. Typische Beispiele sind Hautcremes, Softcremes, Nährcremes, Sonnenschutzcremes, Nachtcremes, Hautöle, Pflegelotionen und Körper-Aerosole.

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn darauf einzuschränken.

20

Beispiele

Beispiel 1

Bernsteinsäurebehenylester-N-octadecylglucosylamid. Zu der gerührten Lösung von 42,7 g (0,1 mol) Bernsteinsäuremonobehenylester in 150 ml Benzin (Sdp. 65–90°C) wurde bei 20°C eine Lösung von 8,3 g (0,06 mol) Phosphortrichlorid in 30 ml Benzin gegeben und die Mischung 1 h bei dieser Temperatur und 3 h bei 40°C weiter gerührt. Nach dem Absetzen der öligen Phosphorigen Säure wurde vom Rückstand abdekantiert, die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, der farblose wachsartige Rückstand in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung bei 22°C unter Rühren zu einer Lösung von 43,2 g (0,1 mol) N-Octadecylglucosylamin und 10,1 g (0,1) Triethylamin in THF getropft. Die entstandene Suspension wurde 5 h bei dieser Temperatur und 2 h bei 35°C weitergerührt, das gebildete Triethylaminhydrochlorid abfiltriert und die Lösung eingedampft. Es wurden 81,4 g (entsprechend 97% der Theorie) eines gelblichen Harzes erhalten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol konnte ein fast farbloser anylsenreiner Feststoff erhalten werden.

35

Beispiel 2

Bernsteinsäureoctadecylester-N-octadecylsorbitylamid. Beispiel 1 wurde unter Einsatz von 0,1 Mol Bernsteinsäuremonooctadecylester und 0,1 Mol N-Octadecylsorbitylamin wiederholt. Es wurde ein farbloses Wachs erhalten, das bei 45 bis 52°C sintert und bei 110°C zu schmelzen beginnt.

40

Beispiel 3

N,N-Dioctadecyl-N'-1,1-bishydroxymethyl-2-hydroxyethylbernsteinsäurediamid. Beispiel 1 wurde unter Einsatz von 0,1 Mol N,N-Dioctadecylbernsteinsäuremonoamid und 0,1 Mol 1,1-Bishydroxymethyl-2-hydroxyethylamin wiederholt. Es wurde ein farbloses Wachs erhalten, das bei 30 bis 35°C sintert.

45

Beispiel 4

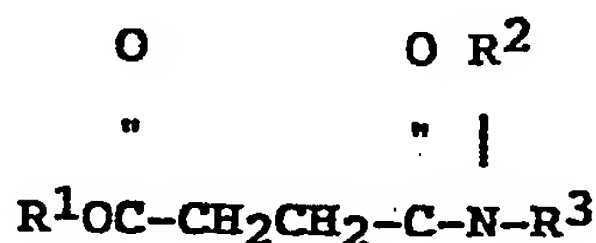
Bernsteinsäure-9-octadecenylester-N-octadecylglucosylamid. Zu der gerührten Lösung von 36,9 g (0,1 mol) Bernsteinsäure-9-octadecenylester und 10,1 g (0,1 mol) Triethylamin in 200 ml THF wurde bei –5°C eine Lösung von 10,9 g (0,1 mol) Chlorkohlensäureester in 50 ml THF gegeben und die Mischung 1 h bei 0°C weiter gerührt, wobei Triethylaminhydrochlorid ausfiel. Anschließend wurde bei 10°C zu der gerührten Dispersion eine Mischung von 42,2 g (0,1 mol) N-Octadecylglucosylamin in 200 ml THF gegeben, 2 h bei 10°C und 5 h bei 22°C weiter gerührt. Nach Abfiltrieren des Triethylaminhydrochlorids, Eindampfen der Lösung, Aufnehmen des öligen Rückstands in Ethylacetat, Waschen mit 1 n Salzsäure, 5 Gew.-%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen der Lösung wurden 73,4 g (entsprechend 95% der Theorie) ein gelblichen viskosen Öles erhalten.

60

Patentansprüche

1. Pseudoceramide der Formel (I),

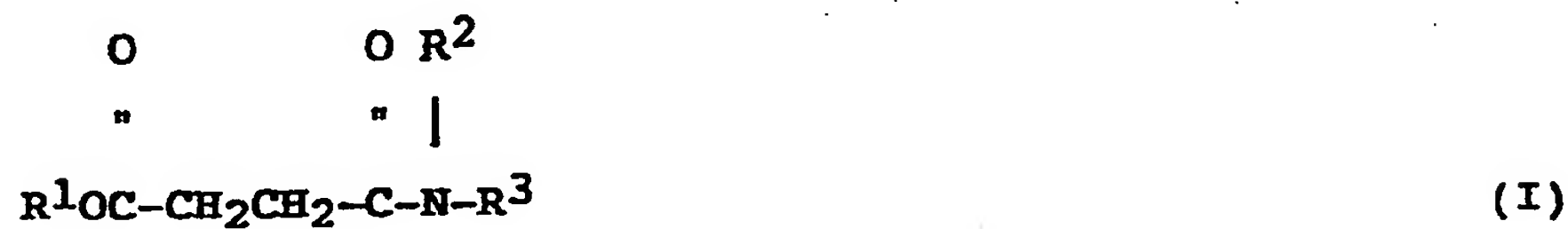
65



(I)

in der R^1 für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^3 für einen Polyhydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest steht.

2. Verfahren zur Herstellung von Pseudoceramiden der Formel (I)



gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) gesättigte und/oder einfach ungesättigte Fettalkohole mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Bernsteinsäureanhydrid, acyliert,
- b) die resultierenden Acylierungsprodukte in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in ihre Säurechloride bzw. gemischten Anhydride überführt und
- c) die resultierenden Säurechloride bzw. gemischten Anhydride der Acylierungsprodukte mit Polyhydroxyalkylaminen, Sorbityl- bzw. Glucosylaminen der Formel (II) kondensiert,



wobei R^2 und R^3 wiederum die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verwendung von Pseudoceramiden nach Anspruch 1 zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

- Leerseite -